

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-256656

(43)Date of publication of application : 17.10.1990

(51)Int.Cl.

C07C233/36
C07C233/37
C07C233/40
C07C233/62
C07C235/34
C07D209/18
// A61K 31/13
A61K 31/16
A61K 31/405

BEST AVAILABLE COPY

(21)Application number : 01-278283

(71)Applicant : NAKAJIMA TERUMI

(22)Date of filing : 25.10.1989

(72)Inventor : NAKAJIMA TERUMI

(30)Priority

Priority number : 63311414 Priority date : 09.12.1988 Priority country : JP

(54) NEW POLYAMINE COMPOUND AND GLUTAMIC ACID RECEPTOR BLOCKER

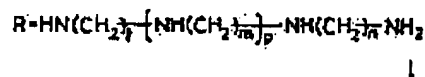
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R is R¹CO-, hydrophobic acyl in formula II, R¹CH₂-, etc., (R¹ is alkyl, aryl, heterocyclic ring, etc.; R² is H or 1-20C alkyl); l, m and n are 3 or 4; p is 1, 2, etc.].

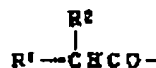
EXAMPLE: N-[3-(3-Indolylacetyl amino)propyl]-N'-(3-aminopropyl)-1,4-butanediamine.

USE: A glutamic acid receptor blocker useful as a medicine for inhibiting neurotransmission and treating cerebropathy, etc.

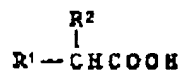
PREPARATION: Carboxylic acids expressed by the formula R¹COOH and formula III are converted into carboxylic acid halides using a halogenating agent (e.g. thionyl chloride) and then reacted with a polyalkylene-polyamine expressed by formula IV in an organic solvent (e.g. chloroform) at -25 to +75°C to afford the compound expressed by formula I.



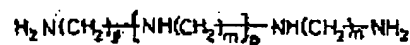
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-256656

⑬ Int. Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)10月17日

C 07 C 233/38

7106-4H

233/37

7106-4H

233/40

7106-4H

233/62

7106-4H

235/34

7108-4H

C 07 D 208/18

7375-4C

// A 61 K 31/13

31/16

AAB

31/405

AAM

7475-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規なポリアミン化合物及びグルタミン酸レセプター遮断剤

⑯ 特 願 平1-278283

⑰ 出 願 平1(1989)10月25日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)12月9日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-311414

㉑ 発 明 者 中 嶋 暉 男 東京都新宿区西落合4-6-21

㉒ 出 願 人 中 嶋 暉 男 東京都新宿区西落合4-6-21

㉓ 代 理 人 弁理士 畠田 充生

明 細 書

1. 発明の名称

新規なポリアミン化合物及び
グルタミン酸レセプター遮断剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(Ⅰ)



〔式中、Rは、下記一般式(Ⅱ)又は一般式(Ⅲ)で表される基のうち疎水性アシル基；



下記一般式(Ⅳ)又は一般式(Ⅴ)で表される基

(R¹は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環基を示し、これらの基は置換基を有していてもよい。R²は水素原子又は炭素数1～20のアルキル基を示す。)

f、m及びnはそれぞれ同一又は異なって3又は4を示し、pは1又は2を示す。但し、pが1であるときは、f及びnは3、mは4であり、pが2であるときは、f及びnは4、mは3である。]

で表わされることを特徴とする新規なポリアミン化合物。

2. 一般式(Ⅰ)で表わされる化合物又はその塩を少なくとも有効成分として含有することを特徴とするグルタミン酸レセプター遮断剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規なポリアミン化合物及びグルタミン酸レセプター遮断剤に関し、より詳細には、グルタミン酸レセプターを遮断する特性を有し、神経伝達の抑制及び脳障害等の治療用医薬として有用な新規なポリアミン化合物及びグルタミン酸レセプター遮断剤に関する。

特開平2-256656(2)

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】

グルタミン酸は、哺乳類の脳、脊髄等の中枢神経系及び昆虫類、甲殻類等の神経筋結合部において、そのレセプターを介して興奮性神経伝達物質として機能していると考えられている。一方、グルタミン酸が過剰に存在すると、神経細胞の過剰な興奮をもたらす、神経細胞が死滅することも知られている。この現象は、海馬において、心停止、脳血栓等による脳虚血時に見られ、神経細胞の死滅は、記憶、空間的認知に係わる海馬に著しく大きな影響を及ぼす。従って、グルタミン酸に起因する脳神経疾患に対してグルタミン酸レセプターを一時的に遮断することは治療上、有益である。

グルタミン酸レセプター遮断特性を有する化合物として、NSTX、JSTX等が知られている[Y. Arawaki et al., Pro. Acad., Ser. B, 82, 359 (1988), Y. Arawaki et al., Biomed. Res. 8, 167 (1987), Y. Arawaki et al., Ibid., 8, 241 (1987)参照]

一方、本発明者らはジョロウグモ毒が神経伝達

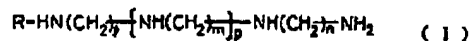
遮断特性を有し、著しいグルタミン酸レセプター遮断活性を示すことを見出し、その活性化合物の単離及び構造解析を行ない、複数種の塩基性アミド化合物について提案した(特願昭63-161989号)。

しかしながら、これらの化合物を用いるには、多量のクモ毒を採集する必要があるだけでなく、複雑な構造であるため、簡便かつ効率的に合成することが困難である。

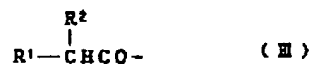
本発明の目的は、構造が簡単で、容易に合成できると共に、クモ毒と同様な神経伝達遮断活性を有する化合物及びグルタミン酸レセプター遮断剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段および作用】

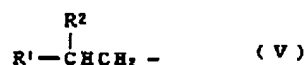
本発明者らは、クモ毒の活性成分の構造について、鋭意検討した結果、簡単な構造でクモ毒と同様なヒスタミン放出活性、神経伝達遮断活性を有する化合物を見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記一般式(I)



【式中、Rは、下記一般式(II)又は一般式(III)で表される基のうち親水性アシル基；



下記一般式(IV)又は一般式(V)で表される基



(R¹は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又は複素環基を示し、これらの基は置換基を有していてもよい。R²は水素原子又は炭素数1~20のアルキル基を示す。)j、m及びnはそれぞれ同一又は異なって3又は4を示し、pは1又は2を示す。但し、pが1であるときは、j及びnは3、mは4であり、pが2であるときは、j及びnは4、mは3である。)で表わされる新規なポリアミン化合物により、上記課題を解決す

るものである。

本発明の化合物は、スベルミン、すなわちN,N'-ビス(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミン、または5,9,13-トリアザヘプタデカン-1,17-ジアミンの一方のアミノ基に、前記一般式(II)乃至一般式(V)で表される基が結合した構造を有している。

上記一般式(II)乃至一般式(V)で表される基において、R¹のうちアルキル基としては、炭素数4以上、好ましくは5以上のアルキル基、例えば、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、イコシル基などの直鎖又は分岐鎖アルキル基が例示される。

シクロアルキル基としては、炭素数6以上のシクロアルキル基、例えば、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が例示される。

アリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナン

特開平2-256656(3)

トリル基等が例示される。

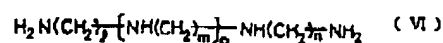
複素環基としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、カルバゾリル、アクリジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、インドリニル、モルホリノ、モルホリニル基等が例示される。

上記基 R^1 の置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のアルキル基；ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等のアルコキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ニトロ基；シアノ基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基；アミノ基；ア

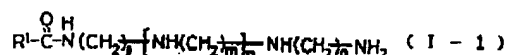
ルキルアミノ基等が例示される。

上記一般式 (III) 及び一般式 (V) で表される基において、 R^2 のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、イコシル基などの直鎖又は分枝鎖アルキル基が例示される。

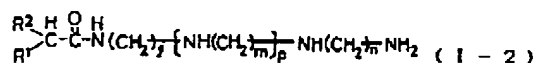
一般式 (I) で表わされる化合物のうち、前記一般式 (II) 又は一般式 (III) で表されるアシル基を有する化合物は、例えば、下記反応工程式により、製造できる。



又は



又は



(式中、 R^1 、 R^2 、 l 、 m 、 n 及び p は前記に同じ)

上記一般式 (I-1) 又は一般式 (I-2) で表される本発明の化合物は、上記一般式 (VI) で表わされるポリアルキレンポリアミンと、一般式 (VII) 又は一般式 (VIII) で表わされるカルボン酸又はそのカルボキシ基が活性化された化合物とを、通常のアミド結合生成反応に供することにより製造できる。

アミド結合生成反応としては、例えば、下記の方法が採用できる。

(a) 一般式 (VI) 及び一般式 (VII) で表されるカルボン酸をハロゲン化剤を用いて酸ハロゲン化物、すなわちカルボン酸ハライドとし、該カルボン酸ハライドと一般式 (VI) で表されるポリアル

キレンポリアミンとを反応させる酸ハロゲン化法；

(b) 一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸を、*o*-ニトロフェニルエステル、*N*-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、該活性エステルと一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンとを反応させる活性エステル化法；

(c) 一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸に、アルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これに一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンを反応させる混合酸無水物法；

(d) 一般式 (VI) で表されるポリアルキレンポリアミンと、一般式 (VII) 及び一般式 (VIII) で表されるカルボン酸とを、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン；例えば、ジメチルホルムアミドと、塩化チオニル、オキシ塩化リン、ホスゲン等との反応で得られる(クロロメチレン)ジメチルアンモニウムクロライド等のビルスマイヤー

特開平2-256656(4)

(Visselaar) 試薬; N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の縮合剤の存在下で反応させる方法;

(e) 一般式(VI)及び一般式(VII)で表されるカルボン酸を、無水酢酸等の脱水剤を用いてカルボン酸無水物とし、該酸無水物と一般式(VI)で表されるポリアルキレンポリアミンとを反応させる方法;

(f) 一般式(VII)及び一般式(VIII)で表されるカルボン酸の低級アルコールエステルと一般式(VI)で表されるポリアルキレンポリアミンとを反応させる方法など。

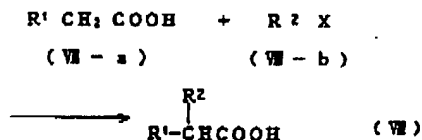
上記方法のうち、後処理及び反応効率の点から(a)酸ハロゲン化法及び(b)活性エステル化法が好ましい。なお、上記反応(a)において、ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等が使用できる。

一般式(VI)で表わされるポリアルキレンポリアミンと一般式(VII)及び一般式(VIII)で表されるカルボン酸との割合は、反応効率等を握らない

れる。

上記反応は、必要に応じて、塩基性化合物の存在下で行なってもよい。反応は、通常、攪拌条件下、温度-25℃〜75℃程度又は連続下で行なわれ、該反応は30分〜48時間程度で終了する。

なお、前記反応式中、出発原料である一般式(VII)で表されるカルボン酸は、慣用の方法、例えば、下記一般式(VII-a)で表される化合物のカルボニル基に隣接する活性メチレン基の水素原子を、一般式(VII-b)で表されるアルキルハライドのアルキル基で置換する反応により得ることができる。



(式中、R¹及びR²は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。)

一般式(VII-b)で表される化合物は、通常、一般式(VII-a)で表される化合物1モルに対し

4〜10モルで適宜設定することができるが、ポリアルキレンポリアミンに2分子以上のアシル基が結合するのを抑制するため、ポリアルキレンポリアミン/カルボン酸≧1モルであるのが好ましい。

一般式(VI)で表わされるポリアルキレンポリアミンと一般式(VII)及び一般式(VIII)で表わされるカルボン酸との反応は、通常、有機溶媒の存在下で行なわれる。

上記有機溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない種々の溶媒、例えば、ヘキサン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、シクロヘキサン等の脂環族炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等やこれらの混合溶媒が例示さ

で、1モル以上、好ましくは1.25〜3モル使用される。この反応は、通常、不活性溶媒中、触媒の存在下で行なわれる。

上記不活性溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない種々の溶媒、例えば、前記例示の有機溶媒が使用できる。また触媒としては、従来慣用の触媒、例えば、n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム触媒などが使用できる。

上記反応は、通常、攪拌条件下、温度-25℃〜75℃程度の温度で行なうことができ、該反応は30分〜24時間程度で終了する。

また前記一般式(I)で表される化合物のうち、前記一般式(IV)又は一般式(V)で表される基を有する化合物は、前記一般式(I-1)又は一般式(I-2)で表される化合物を還元反応に付すことにより、製造することができる。該還元反応は、従来慣用の方法、例えば、ナトリウム、カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属又はその水酸化物、ナトリウムエトキシド等のアルコラートの存在下、エチレンジリ

特開平2-256656(5)

コール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール等の有機溶媒中で、ヒドラジンと反応させ、カルボニル基をメチレン基に還元するウォルフキシュナー還元法、亜鉛アマルガムと塩酸の存在下で還元するクレメンセン還元法、ジボランで還元する方法などが採用できる。

一般式(1)で表わされる化合物は、通常の薬理的に許容しうる酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸との塩を形成してもよい。

目的化合物である一般式(1)で表わされる化合物は、例えば、蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィ、溶媒抽出法などの慣用の分離精製手段、好ましくは分離能の高い液体クロマトグラフィにより、反応混合液から容易に単離、精製することができる。液体クロマトグラフィの様式としては、順相、逆相、陽イオン交換等が有効である。精製品の純度は、高速液体クロマトグラフィ、

薄層クロマトグラフィ、電気泳動等により検定でき、化合物の構造は、NMR、MSスペクトルにより確認することができる。

一般式(1)で表わされるポリアミン化合物の生理活性は、イセエビ等の甲殻類や昆虫等の節足動物の神経筋標本に対して興奮性後シナプス電位EPSPを発生させ、神経組織に投与した化合物のEPSPに与える影響を調べることにより検定することができる。本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、上記の検定法により著しいEPSP抑制効果、すなわちグルタミン酸レセプターを遮断し、神経伝達を阻害する神経伝達遮断活性、ヒスタミン放出活性を示す。従って、本発明の化合物は、神経疾患の治療に際してグルタミン酸レセプターを一時的に遮断するグルタミン酸レセプター遮断剤として有用である。グルタミン酸レセプター遮断剤は、一般式(1)で表わされる化合物又はその塩を少なくとも有効成分として含有している。上記遮断剤の形態は、治療目的に応じて選択できるが、通常、液剤、乳剤や懸濁剤を含む

注射剤等の形態で使用される。

注射剤を調製する場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。この場合、食塩、ブドウ糖やグリセリンを用いて等張液を調製してもよい。液剤、懸濁剤や乳剤の調製に際して使用される希釈剤としては、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含有させてもよい。さらには、上記グルタミン酸レセプター遮断剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてもよい。上記注射剤は注射用蒸留水で所望の濃度に調整され、滅菌することにより調製される。

上記グルタミン酸レセプター遮断剤中に含有される一般式(1)で表わされる化合物の量は、特に制限されず、広い範囲で選択されるが、通常、

1~70重量%、好ましくは5~50重量%である。

本発明の化合物を含有するグルタミン酸レセプター遮断剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別等の条件や、疾患の程度等により適宜選択できるが、通常体重1kgに対して0.1~50mg程度である。従って、上記形態の製剤は投与単位中の有効成分として一般式(1)で表わされる化合物を10~1000mg程度含有するのが好ましい。

なお、注射剤は、通常、単独で又はブドウ糖やアミノ酸等の通常の輸液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて、単独で筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される。

【発明の効果】

以上のように、本発明のポリアミン化合物によれば、構造が簡単で、容易に合成できると共に、クモ母と同様なグルタミン酸レセプター遮断特性を有する。

またグルタミン酸レセプター遮断剤は、有効成分として少なくとも一般式(1)で表わされる化

特開平2-256656(6)

合物又はその塩を含有するのでグルタミン酸レセプター遮断特性に優れている。

【実施例】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明する。

参考例1

乾燥テトラヒドロフラン10 mlに、1-ナフチレン酢酸(2ミリモル)を添加し、アルゴン気流中、温度0℃で攪拌して溶解し、n-ブチルリチウム4ミリモルを添加し、温度0℃で30分間攪拌した。次いで、n-ペンチルブロマイド2ミリモルと乾燥テトラヒドロフラン5 mlの混合溶液を添加し、温度0℃で2時間攪拌した。反応混合液を2Nの塩酸水溶液100 mlに注ぎ、ジクロロメタン50 mlで抽出する操作を3回繰返した。ジクロロメタン層を集めて濃縮乾固した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサノ/酢酸エチル=1/1)で抽出し、抽出液を濃縮乾固することにより、1-ナフチル- α -n-ペンチル酢酸を得た。

10 mlにドライアップした。次いで、ヘキサノ100 mlを添加して、濾取し、再結晶することにより、紫色結晶、融点51~53℃の3-インドリル酢酸クロライド483 mg(収率43.8%)を得た。

3-インドリル酢酸クロライド40 mgをクロロホルム3 mlに溶解し、スベルミン40 mg(スベルミン/3-インドリル酢酸クロライド(モル比)≒1)とクロロホルム2 mlの混合溶液に温度0℃で添加し、室温で2時間攪拌した後、ドライアップした。反応混合物を高速度液体クロマトグラフィ(東ソー精製、カラムODS 120T使用)に供し、N-[3-(3-インドリルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミンを得た。

実施例2

1-ナフチル酢酸100 mgと乾燥ベンゼン8 mlとの混合溶液に、チオニルクロライド0.18 ml(チオニルクロライド/1-ナフチル酢酸(モル比)≒4)を添加し、室温下で攪拌して1-ナフ

参考例2

参考例1のn-ペンチルブロマイドに代えて、n-オクチルブロマイドを用いる以外、参考例1と同様にして、1-ナフチル- α -n-オクチル酢酸を得た。

参考例3

参考例1のn-ペンチルブロマイドに代えて、n-ドデシルブロマイドを用いる以外、参考例1と同様にして、1-ナフチル- α -n-ドデシル酢酸を得た。

参考例4

参考例1のn-ペンチルブロマイドに代えて、n-ヘキサデシルブロマイドを用いる以外、参考例1と同様にして、1-ナフチル- α -n-ヘキサデシル酢酸を得た。

実施例1

3-インドリル酢酸1 gを乾燥ジエチルエーテル25 mlに溶解し、五塩化リン1.35 g(五塩化リン/3-インドリル酢酸(モル比)=1.13)を温度5℃で添加し、室温で10分間攪拌し、

チル酢酸クロライドを得た。1-ナフチル酢酸クロライド20 mgとクロロホルム2 mlとの混合溶液を、スベルミン40 mg(スベルミン/1-ナフチル酢酸クロライド(モル比)≒2)とクロロホルム2 mlとの混合溶液に0℃で添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(1-ナフチルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1,4-ブタンジアミンを得た。

実施例3

2-ナフチル酢酸100 mgと乾燥ベンゼン6 mlとの混合溶液に、チオニルクロライド0.35 ml(チオニルクロライド/2-ナフチル酢酸(モル比)≒8)を添加し、実施例2と同様にして2-ナフチル酢酸クロライドを得た。2-ナフチル酢酸クロライド17 mgとクロロホルム2 mlとの混合溶液を、スベルミン50 mg(スベルミン/2-ナフチル酢酸クロライド(モル比)≒3)とクロロホルム2 mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(2-ナフチルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)

特開平2-256656(7)

-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例4

フェニル酢酸クロライド15gとクロロホルム1mlとの混合溶液を、スベルミン20g(スベルミン/フェニル酢酸クロライド(モル比)≒1)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(フェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例5

p-クロロフェニル酢酸100gと乾燥ベンゼン8mlとの溶液に、チオニルクロライド0.17ml(チオニルクロライド/p-クロロフェニル酢酸(モル比)≒4)を添加し、実施例2と同様にしてp-クロロフェニル酢酸クロライドを得た。得られたp-クロロフェニル酢酸クロライド16gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スベルミン50g(スベルミン/p-クロロフェニル酢酸クロライド(モル比)≒3)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN

-[3-(p-クロロフェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例6

p-ニトロフェニル酢酸100gと乾燥ベンゼン8mlとの溶液に、チオニルクロライド0.18ml(チオニルクロライド/p-ニトロフェニル酢酸(モル比)≒4)を添加し、実施例2と同様にしてp-ニトロフェニル酢酸クロライドを得た。得られたp-ニトロフェニル酢酸クロライド17gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スベルミン50g(スベルミン/p-ニトロフェニル酢酸クロライド(モル比)≒3)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(p-ニトロフェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例7

シクロヘキシル酢酸100gと乾燥ベンゼン8mlとの溶液に、チオニルクロライド0.14ml

(チオニルクロライド/シクロヘキシル酢酸(モル比)≒4)を添加し、実施例2と同様にしてシクロヘキシル酢酸クロライドを得た。得られたシクロヘキシル酢酸クロライド14gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スベルミン50g(スベルミン/シクロヘキシル酢酸クロライド(モル比)≒3)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(シクロヘキシルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例8

ヘブタン酸クロライド12gとクロロホルム2mlとの混合溶液を、スベルミン50g(スベルミン/ヘブタン酸クロライド(モル比)≒3)とクロロホルム1mlとの混合溶液に添加し、実施例1と同様にしてN-[3-(ヘブタノイルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例9

p-メトキシフェニル酢酸と乾燥ベンゼンとの

溶液に、チオニルクロライド(チオニルクロライド/p-メトキシフェニル酢酸(モル比)≒3)を添加し、還流下で2時間反応することにより、p-メトキシフェニル酢酸クロライドを得た。スベルミン50gとクロロホルム1mlとの混合溶液を、得られたp-メトキシフェニル酢酸クロライド(スベルミン/p-メトキシフェニル酢酸クロライド(モル比)≒3)とクロロホルム2mlとの混合溶液に添加し、室温で2時間攪拌した後、減圧乾固した。反応混合物を逆相高速液体クロマトグラフィ(東ソー製、カラムODS 80TM使用)に供することにより、N-[3-(p-メトキシフェニルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)-1, 4-ブタンジアミンを得た。

実施例10

実施例9のp-メトキシフェニル酢酸に代えて、9-アントリル酢酸を用いる以外、実施例9と同様にして、N-[3-(9-アントリルアセチルアミノ)プロピル]-N'-(3-アミノプロピル)

特開平2-256656(8)

ル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 11

実施例 9 の p - メトキシフェニル酢酸に代えて、1 - ナフタレンカルボン酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N - [3 - (1 - ナフトイルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 12

実施例 9 の p - メトキシフェニル酢酸に代えて、参考例 1 で得た 1 - ナフチル - α - n - ベンチル酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N - [3 - (1 - ナフチル - α - n - ベンチルアセチルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 13

実施例 9 の p - メトキシフェニル酢酸に代えて、参考例 2 で得た 1 - ナフチル - α - n - オクチル酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N - [3 - (1 - ナフチル - α - n - オクチルアセチルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロ

ピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 14

実施例 9 の p - メトキシフェニル酢酸に代えて、参考例 3 で得た 1 - ナフチル - α - n - ドデシル酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N - [3 - (1 - ナフチル - α - n - ドデシルアセチルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 15

実施例 9 の p - メトキシフェニル酢酸に代えて、参考例 4 で得た 1 - ナフチル - α - n - ヘキサデシル酢酸を用いる以外、実施例 9 と同様にして、N - [3 - (1 - ナフチル - α - n - ヘキサデシルアセチルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 16

実施例 2 で得られた N - [3 - (1 - ナフチルアセチルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを、常法によりジボランを用いて還元した後、実施例 9 と

同様に逆相高速液体クロマトグラフィに供することにより、N - [3 - (2 - (1 - ナフチル) エチルアミノ) プロピル] - N' - (3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミンを得た。

実施例 17

5, 9, 13 - トリアザヘプタデカン - 1, 17 - ジアミン 50 mg とクロロホルム 1 ml との混合溶液に、1 - ナフチルアセチルクロライド (5, 9, 13 - トリアザヘプタデカン - 1, 17 - ジアミン / 1 - ナフチルアセチルクロライド (モル比) = 3) とクロロホルム 2 ml との混合溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、減圧乾燥した。反応混合物を実施例 9 と同様に逆相高速液体クロマトグラフィに供することにより、[N - (1 - ナフチルアセチルアミノ)] - 5, 9, 13 - トリアザヘプタデカン - 1, 17 - ジアミンを得た。

各実施例で得られた化合物と、比較例としてのジロウグモ毒 JSTX - 3 を用い、神経伝達遮断活性を次のようにして調べた。

イセエビ歩脚の伸張筋に記録電極を刺入し、支

配神経を単一線維に分離し、刺激することにより、興奮性後シナプス電位 EPSP を発生させ、所定濃度の化合物を神経線維に投与し、各成分が EPSP に与える影響を調べた。

結果を表 1 ~ 表 3 に示す。

(以下、余白)

特開平2-256656(9)

表 1







	R	J	m	n	p	抑制度 (%)	
						10 ⁻⁵ モル	10 ⁻⁴ モル
実施例1		3	4	3	1	19	50
実施例2		3	4	3	1	47	85
実施例3		3	4	3	1	21	-
実施例4		3	4	3	1	18	35
実施例5		3	4	3	1	11	-
実施例6		3	4	3	1	8	-

表 2












	R	J	m	n	p	抑制度 (%)	
						10 ⁻⁵ モル	10 ⁻⁴ モル
実施例7		3	4	3	1	41	79
実施例8		3	4	3	1	32	-
実施例9		3	4	3	1	20	50
実施例10		3	4	3	1	32	79
実施例11		3	4	3	1	5	45
実施例12		3	4	3	1	32	-

表 3

	R	J	m	n	p	抑制度 (%)	
						10 ⁻⁵ モル	10 ⁻⁴ モル
実施例13		3	4	3	1	44	75
実施例14		3	4	3	1	10	18
実施例15		3	4	3	1	10	18
実施例16		3	4	3	1	20	80
実施例17		4	3	4	2	19	85
比較例		-	-	-	-	75	-

上記表から明らかなように、比較例のジ。ロウ
グモ毒と同様、実施例の化合物は、いずれもグル
タミン酸レセプター抑制効果を示す。

特許出願人 中 嶋 曜 彰
代理人 弁理士 飯 田 充 生

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.